

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2004 年 1 月 15 日 (15.01.2004)

PCT

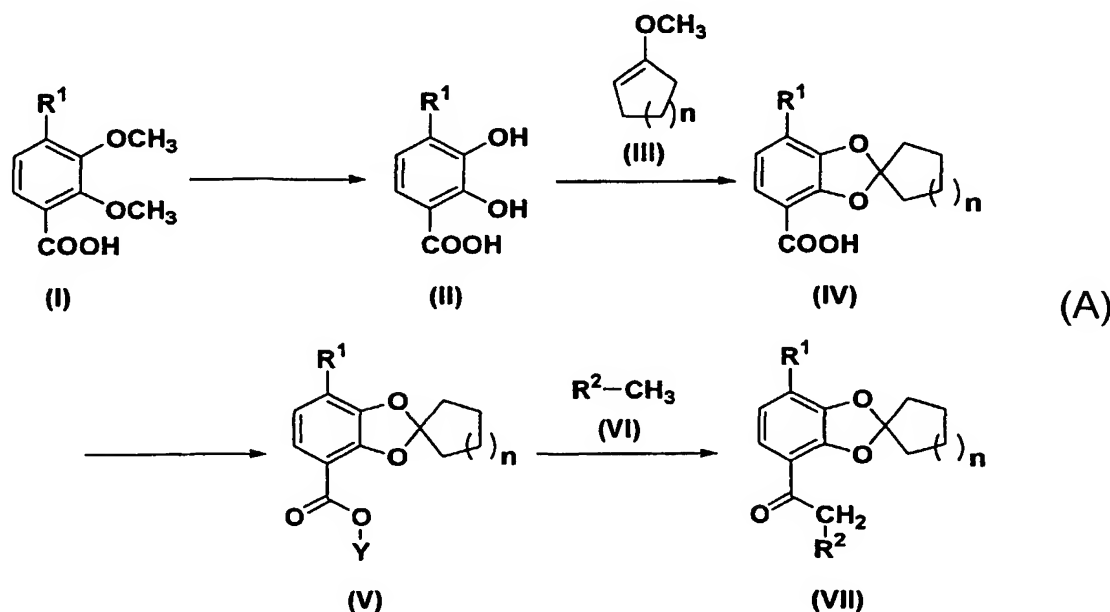
(10) 国際公開番号  
WO 2004/005276 A1

- (51) 国際特許分類<sup>7</sup>: C07D 317/72, A61K 31/357, A61P 1/04, 3/10, 9/02, 9/04, 9/10, 11/02, 11/06, 13/12, 17/02, 17/06, 25/24, 25/28, 29/00, 31/18, 37/02, 37/08, 43/00, C07C 51/377, 65/21, 65/03
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2003/008478
- (22) 国際出願日: 2003 年 7 月 3 日 (03.07.2003)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願2002-194273 2002 年 7 月 3 日 (03.07.2002) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 協和醸酵工業株式会社 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.) [JP/JP]; 〒100-8185 東京都千代田区大手町一丁目 6 番 1 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および  
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 瀧美 敏幸 (AT-SUMI, Toshiyuki) [JP/JP]; 〒590-8554 大阪府堺市高須町一丁目 1 番 5 3 号 協和醸酵工業株式会社 堺研究所内 Osaka (JP). 柳沢 新 (YANAGISAWA, Arata) [JP/JP]; 〒590-8554 大阪府堺市高須町一丁目 1 番 5 3 号 協和醸酵工業株式会社 堺研究所内 Osaka (JP). 中條 巖 (CHUJO, Iwao) [JP/JP]; 〒590-8554 大阪府堺市高須町一丁目 1 番 5 3 号 協和醸酵工業株式会社 堺研究所内 Osaka (JP). 積木 浩 (TSUMUKI, Hiroshi) [JP/JP]; 〒100-8185 東京都千代田区大手町一丁目 6 番 1 号 協和醸酵工業株式会社 本社内 Tokyo (JP). 毛利 慎一郎 (MOHRI, Shin-ichiro) [JP/JP]; 〒590-8554 大阪府堺市高須町一丁目 1 番 5 3 号 協和醸酵工業株式会社 堺工場内 Osaka (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,

[続葉有]

(54) Title: PROCESS FOR PREPARATION OF 1,3-BENZODIOXOLE-2-SPIRO- CYCLOALKANE DERIVATIVES

(54) 発明の名称: 1, 3-ベンゾジオキソール-2-スピロシクロアルカン誘導体の製造法



(57) Abstract: A process for the preparation of 1,3-benzodioxole-2-spirocycloalkane derivatives represented by the general formula (VII), characterized by adding a base to a mixture comprising a compound represented by the general formula (V) and a compound represented by the general formula (VI) to thereby make the compound (V) react with the compound (VI): (A) wherein R<sup>1</sup> is hydroxyl or substituted or unsubstituted lower alkoxy; R<sup>2</sup> is an aromatic heterocyclic group or the like; Y is lower alkyl or the like; and n is an integer of 1 to 6.

[続葉有]



ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),  
OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

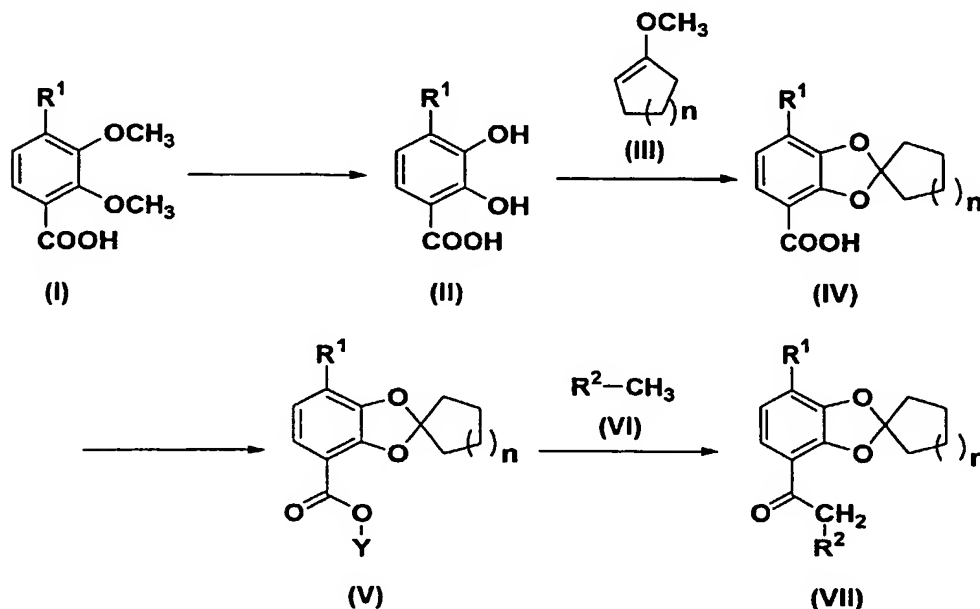
添付公開書類:

— 国際調査報告書

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:



(式中、R<sup>1</sup> はヒドロキシまたは置換もしくは非置換の低級アルコキシを表し、R<sup>2</sup> は芳香族複素環基等を表し、Y は低級アルキル等を表し、n は 1~6 の整数を表す)

例えば、上記式 (V) で表される化合物と上記式 (VI) で表される化合物を含有する混合物に、塩基を添加し、上記式 (V) で表される化合物と上記式 (VI) で表される化合物を反応させることを特徴とする上記式 (VII) で表される 1,3-ベンゾジオキソール-2-スピロクロアルカン誘導体の製造法を提供する。

## 明 細 書

## 1, 3-ベンゾジオキサール-2-スピロシクロアルカン

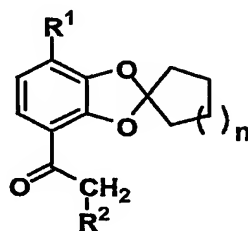
## 誘導体の製造法

## 技術分野

本発明は、ホスホジエステラーゼ (PDE) IV 阻害作用を有し、例えば気管支喘息、アレルギー性鼻炎、腎炎等の炎症アレルギー性疾患、リウマチ、多発性硬化症、クローン病、乾癬、全身性エリテマトーデス等の自己免疫疾患、うつ病、健忘症、痴呆症等の中枢神経系の疾患、心不全、ショック、脳虚血障害等に起因する虚血再かん流にともなう臓器疾患、インスリン抵抗性の糖尿病、創傷、エイズ等の治療薬として有用な 1, 3-ベンゾジオキサール-2-スピロシクロアルカン誘導体の製造法に関する。

## 背景技術

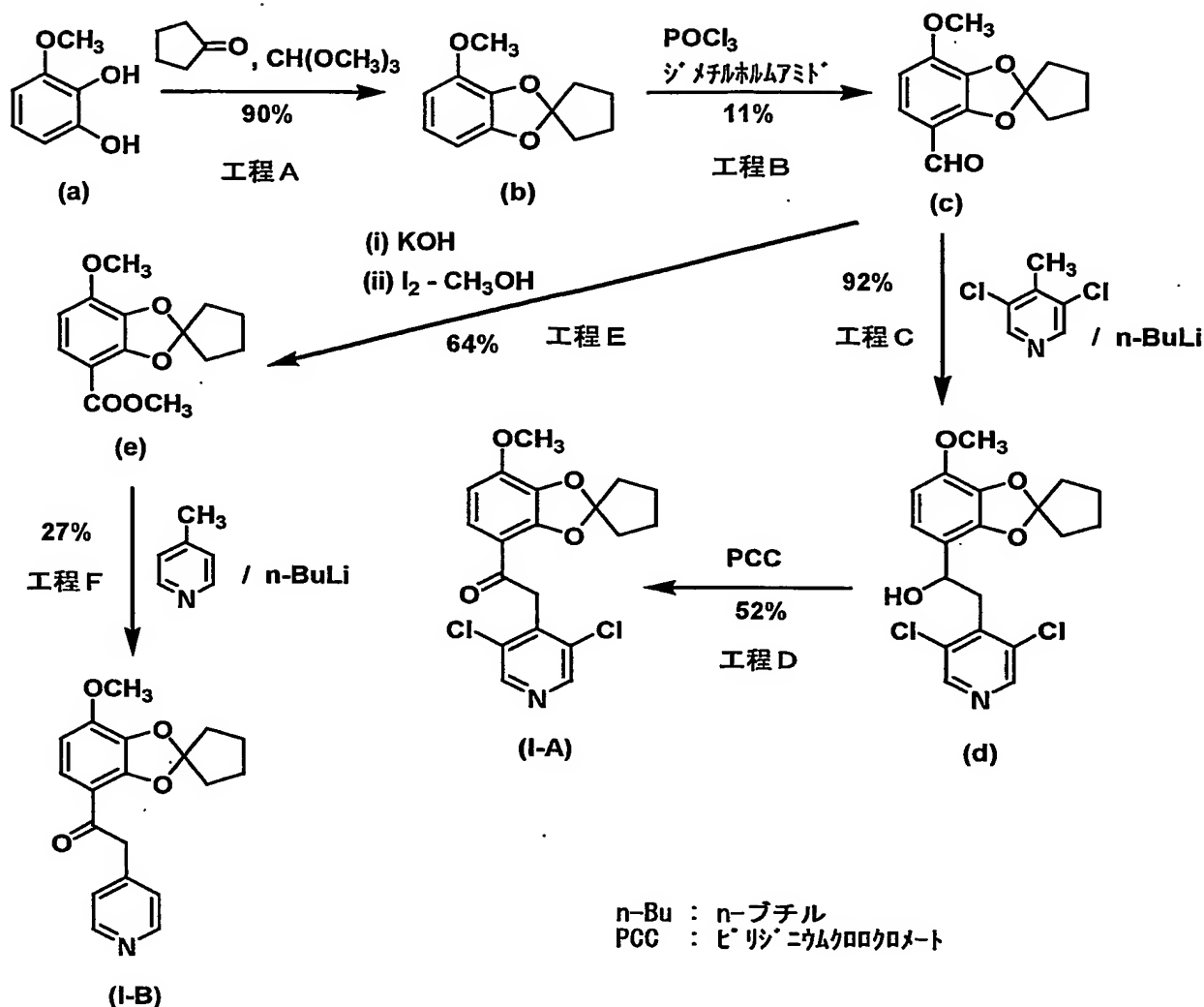
式 (VII)



(VII)

(式中、 $R^1$  はヒドロキシまたは置換もしくは非置換の低級アルコキシを表し、 $R^2$  は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基をし、 $n$  は 1 ～ 6 の整数を表す) で表される

1, 3-ベンゾジオキサール-2-スピロシクロアルカン誘導体を含む化合物が PDE IV 阻害作用を有し、例えば喘息、アレルギー、リウマチ、乾癬、心筋梗塞、うつ病、健忘症、多発性硬化症、クローン病、全身性エリテマトーデス、糖尿病、創傷、エイズ等の治療薬として有用であることが WO 96/36624 に開示されている。WO 96/36624 に開示されている該 1, 3-ベンゾジオキサール-2-スピロシクロアルカン誘導体の具体的な製造法は以下の通りである。



しかしながら、WO 96/36624 に開示されているこれらの製造法は、(1) 工程 A で得られる化合物 (b) が油状物質であるため結晶化による単離精製が困難であること、(2) 工程 B、工程 C、工程 D および工程 F においては、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製が必要であること、(3) 各工程における収率が低いため、総収率が 5% 前後と低収率であること等の課題を有する。目的とする 1, 3-ベンゾジオキソール-2-ースピロシクロアルカン誘導体およびそれらの製造のための中間体を工業的に大量供給する場合、上記の課題を解決することが求められる。すなわち、高収率で、例えばシリカゲルカラムクロマトグラフィー等による煩雑な精製方法を回避できる簡便で効率的な工業的製造

法の開発が求められている。

### 発明の開示

本発明の目的は、PDE IV 阻害作用を有し、例えば気管支喘息、アレルギー性鼻炎、腎炎等の炎症アレルギー性疾患、リウマチ、多発性硬化症、クローン病、乾癬、全身性エリテマトーデス等の自己免疫疾患、うつ病、健忘症、痴呆症等の中枢神経系の疾患、心不全、ショック、脳虚血障害等に起因する虚血再かん流にともなう臓器疾患、インスリン抵抗性の糖尿病、創傷、エイズ等の治療薬として有用な 1, 3-ベンゾジオキソルー 2-スピロシクロアルカン誘導体を、高収率で簡便かつ大量に製造する方法を提供することにある。

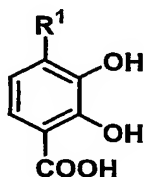
本発明は、以下の (1)～(11) に関する。

(1) 式 (I)



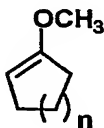
(I)

(式中、 $R^1$  はヒドロキシまたは置換もしくは非置換の低級アルコキシを表す) で表される化合物をヨウ化水素で処理することにより式 (II)



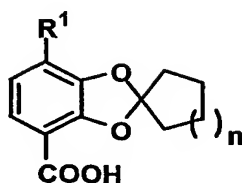
(II)

(式中、 $R^1$  は前記と同義である) で表される化合物を得て、上記式 (II) で表される化合物を、式 (III)



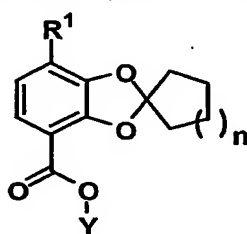
(III)

(式中、 $n$  は 1 ～ 6 の整数を表す) で表される化合物と反応させて式 (IV)



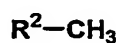
(IV)

(式中、 $R^1$  および  $n$  はそれぞれ前記と同義である) で表される化合物を得て、上記式 (IV) で表される化合物を、式 (V)



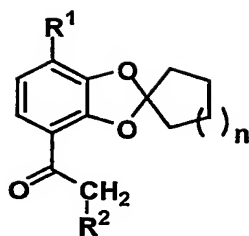
(V)

(式中、 $R^1$  および  $n$  はそれぞれ前記と同義であり、 $Y$  は低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表す) で表される化合物へと変換し、上記式 (V) で表される化合物と式 (VI)



(VI)

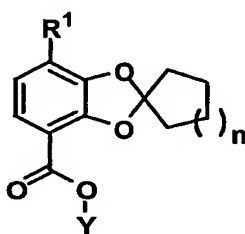
(式中、 $R^2$  は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表す) で表される化合物を含有する混合物に、塩基を添加し、上記式 (V) で表される化合物と上記式 (VI) で表される化合物を反応させることを特徴とする式 (VII)



(VII)

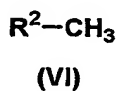
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ および  $n$  はそれぞれ前記と同義である) で表される  
1, 3-ベンゾジオキソルー 2-スピロクロアルカン誘導体の製造法。

(2) 式 (V)



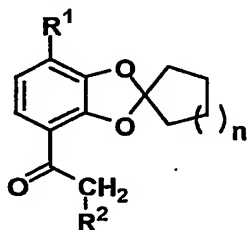
(V)

(式中、 $R^1$ 、 $n$ および  $Y$  はそれぞれ前記と同義である) で表される化合物と式 (VI)



(VI)

(式中、 $R^2$  は前記と同義である) で表される化合物を含有する混合物に、塩基を添加し、上記式 (V) で表される化合物と上記式 (VI) で表される化合物を反応させることを特徴とする式 (VII)



(VII)

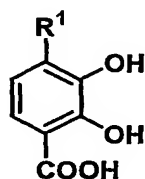
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ および  $n$  はそれぞれ前記と同義である) で表される  
1, 3-ベンゾジオキソルー 2-スピロクロアルカン誘導体の製造法。

(3) 塩基がリチウムビス(トリメチルシリル)アミドである上記(1)または(2)記載の1,3-ベンゾジオキソール-2-スピロシクロアルカン誘導体の製造法。

(4) 式(V)で表される化合物と式(VI)で表される化合物を反応させるときの反応温度が $-10^{\circ}\text{C}$ から $50^{\circ}\text{C}$ の間の温度である上記(3)記載の1,3-ベンゾジオキソール-2-スピロシクロアルカン誘導体の製造法。

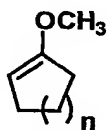
(5) Yがn-ブチルである上記(1)～(4)のいずれかに記載の1,3-ベンゾジオキソール-2-スピロシクロアルカン誘導体の製造法。

(6) 式(II)



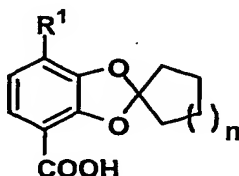
(II)

(式中、 $R^1$ は前記と同義である)で表される化合物を、式(III)



(III)

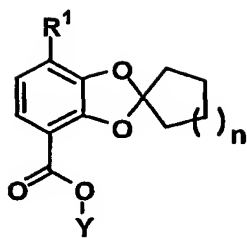
(式中、nは1～6の整数を表す)で表される化合物と反応させて式(IV)



(IV)

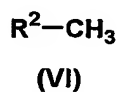
(式中、 $R^1$ およびnはそれぞれ前記と同義である)で表される化合物を得て、上記式(IV)で表される化合物を、式(V)





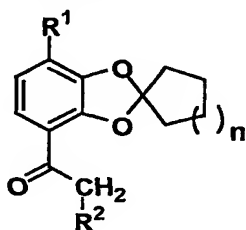
(V)

(式中、 $R^1$ 、 $n$  および  $Y$  はそれぞれ前記と同義である) で表される化合物へと変換し、上記式 (V) で表される化合物と式 (VI)



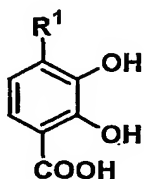
(VI)

(式中、 $R^2$  は前記と同義である) で表される化合物を含有する混合物に、塩基を添加し、上記式 (V) で表される化合物と上記式 (VI) で表される化合物を反応させることを特徴とする式 (VII)



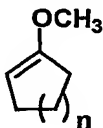
(VII)

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $n$  はそれぞれ前記と同義である) で表される 1, 3-ベンゾジオキサール-2-スピロシクロアルカン誘導体の製造法。  
(7) 式 (II)



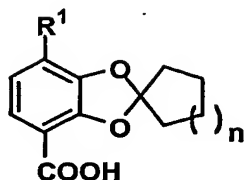
(II)

(式中、 $R^1$  は前記と同義である) で表される化合物を、式 (III)



(III)

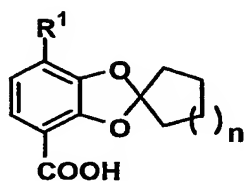
(式中、 $n$  は前記と同義である)で表される化合物と反応させることを特徴とする式(IV)



(IV)

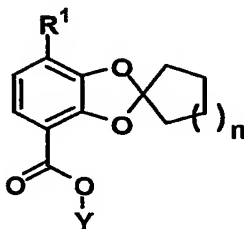
(式中、 $R^1$  および  $n$  はそれぞれ前記と同義である)で表される化合物の製造法。

(8) 式(IV)



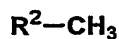
(IV)

(式中、 $R^1$  および  $n$  はそれぞれ前記と同義である)で表される化合物を、式(V)



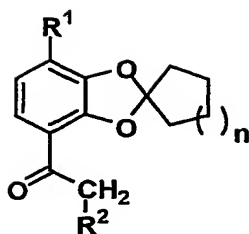
(V)

(式中、 $R^1$ 、 $n$  および  $Y$  はそれぞれ前記と同義である)で表される化合物へと変換し、上記式(V)で表される化合物と式(VI)



(VI)

(式中、 $R^2$  は前記と同義である)で表される化合物を含有する混合物に、塩基を添加し、上記式(V)で表される化合物と上記式(VI)で表される化合物を反応させることを特徴とする式(VII)



(VII)

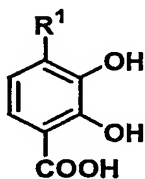
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $n$  はそれぞれ前記と同義である) で表される 1, 3-ベンゾジオキソール-2-スピロシクロアルカン誘導体の製造法。

(9) 式 (I)



(I)

(式中、 $R^1$  は前記と同義である) で表される化合物をヨウ化水素で処理することを特徴とする式 (II)



(II)

(式中、 $R^1$  は前記と同義である) で表される化合物の製造法。

(10)  $R^2$  が置換もしくは非置換の芳香族複素環基である上記 (1) ~ (6) および (8) のいずれかに記載の製造法。

(11)  $R^1$  がメトキシである上記 (1) ~ (10) のいずれかに記載の製造法。

以下、式 (I) で表される化合物を化合物 (I) と呼ぶ。化合物 (I-A) は化合物 (I) に包含されていることを意味する。他の式番号で表される化合物についても同様である。

化合物 (I) ~ (VII) の各基の定義において、

低級アルキルおよび低級アルコキシのアルキル部分としては、例え

ば直鎖または分岐状の炭素数1~10のアルキル、具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル等があげられる。

低級アルケニルとしては、例えば直鎖または分岐状の炭素数2~8のアルケニル、具体的にはビニル、アリル、1-プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル等があげられる。

低級アルキニルとしては、例えば直鎖または分枝状の炭素数2~8のアルキニル、具体的にはエチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル等があげられる。

アラルキルとしては、例えば炭素数7~20のアラルキル、具体的にはベンジル、ナフチルメチル、トリフェニルメチル等があげられる。

アリールとしては、例えば炭素数6~14のアリール、具体的にはフェニル、ナフチル、インデニル、アントリル等があげられる。

芳香族複素環基としては、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む5員または6員の単環性芳香族複素環基、3~8員の環が縮合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む縮環性芳香族複素環基等があげられ、具体的にはフリル、チエニル、ピロリル、ピリジル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、インドリル、キノリニル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、プリニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル等があげられる。

置換低級アルコキシ、置換アラルキル、置換アリールおよび置換芳香族複素環基における置換基としては、同一または異なって例えば置換数1~3の、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、低級アルキルアミノ、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、ニトロ、シアノ等があげられる。

ここで示した低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルチオおよび低級アルキルアミノの低級アルキル部分は、前記低級アルキルと同義であり、ハロゲンはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素の各原子を意味する。

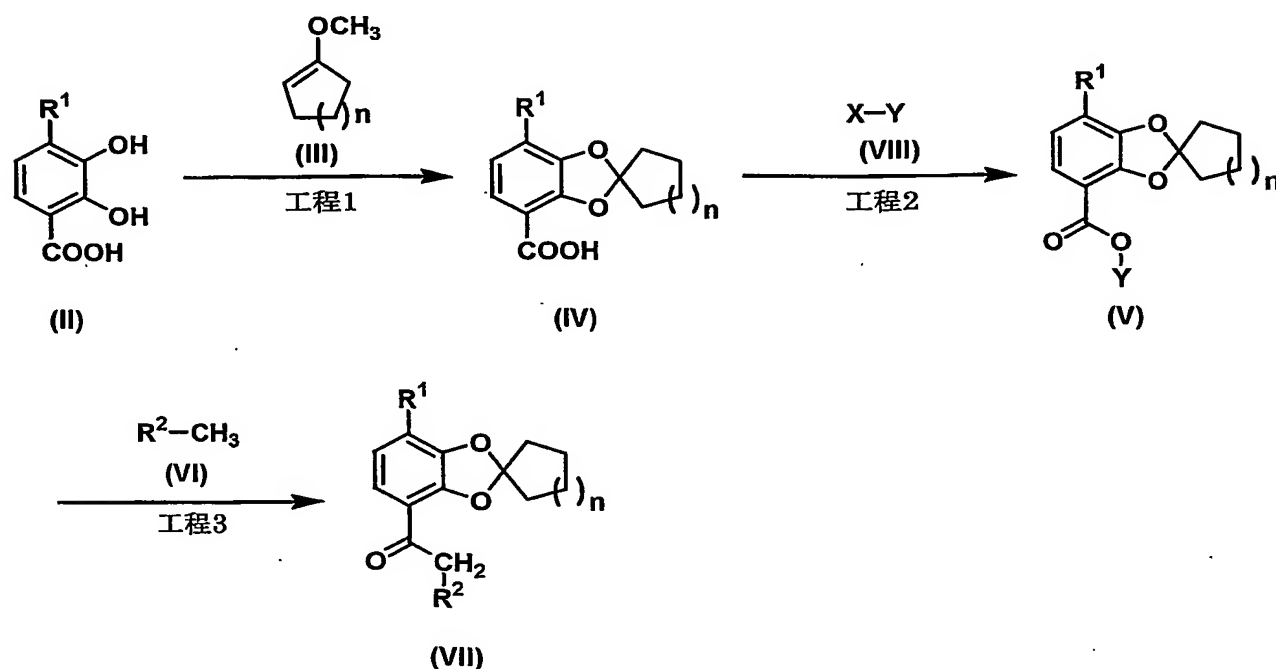
以下に、本発明における化合物(VII)の製造法の例について説明する。

なお、以下に示した製造法において、定義した基が実施する方法の条件下変化するか、または方法を実施するのに不適切な場合には、有機合成化学で常用される方法、例えば官能基の保護、脱保護〔プロテクトイブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS)、309 頁、ウィリー・インターサイエンス出版 (WILEY-INTERSCIENCE PUBLICATION) (1991 年)]、酸化、還元、加水分解等の方法に付すことにより容易に製造を実施することができる。

化合物(VII)は次の製造法に従い製造することができる。

#### 製造法 1

化合物(VII)は化合物(II)から次の一連の反応工程に従い製造することができる。



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、Y および  $n$  はそれぞれ前記と同義であり、X はハロゲン、低級アルキルスルホニルオキシまたは置換もしくは非置換のアリールスルホニルオキシを表し、ここで示したハロゲン、低級アルキルスルホニルオキシのアルキル部分およびアリールスルホニルオキシのアリール部分は、それぞれ前記ハロゲン、低級アルキルおよびアリールと同義であり、置換アリールスルホニルオキシにおける置換基は前記置換アリールの置換基と同義である)

化合物(II)は市販品として得られるか、または公知の方法〔例えばシンセティック・コミュニケーションズ(Synthetic Communications)、16 巻、645 頁(1986 年)等〕もしくはそれらに準じて製造することができる。また、後述の製造法 2 に記載の方法に従えば、より効率的に製造することができる。

化合物(III)は市販品として得られるか、または公知の方法〔例えばシンセシス(Synthesis)、38 頁(1974 年)等〕もしくはそれらに準じて製造することができる。

化合物(VIII)は市販品として得られるか、または公知の方法〔例えば新実験化学講座 14 有機化合物の合成と反応(III)、1793 頁(1978 年)等〕もしくはそれらに準じて製造することができる。

化合物(VI)は市販品として得られるか、または公知の方法〔例えば WO 94/20455、テトラヘドロン・レターズ(Tetrahedron Lett.)、37 巻、2565 頁(1996 年)等〕もしくはそれらに準じて製造することができる。

#### 工程 1 : 化合物(IV)の製造

化合物(II)を無溶媒でまたは反応に不活性な溶媒中、1 当量～大過剰量、好ましくは 10 当量～200 当量の化合物(III)と、通常 10℃から 150℃の間の温度、好ましくは 100℃から 150℃の間の温度で、10 分間～48 時間反応させることにより化合物(IV)を製造することができる。

反応に不活性な溶媒としては、反応に不活性な溶媒であれば特に限定されないが、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化

水素系溶媒、ペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリフルオロトルエン、ジクロロベンゼン、クロロベンゼン、テトラリン、ジフェニルエーテル、ジオキサン、ジメトキシエタン、エチレングリコールジメチルエーテル、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、シクロペンタノン、シクロヘキサノン、メチルエチルケトン、スルホラン、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル等があげられ、中でもシクロペンタノン、シクロヘキサノン等が好ましく、これらを単独でまたは混合して用いることができる。

## 工程 2 : 化合物 (V) の製造

工程 1 で得られる化合物 (IV) を、1~10 当量、好ましくは 1~1.5 当量の化合物 (VIII) と、無溶媒でまたは反応に不活性な溶媒中、1~10 当量の塩基の存在下、通常 -10℃ から 150℃ の間の温度、好ましくは 10℃ から 70℃ の間の温度で 10 分間~48 時間反応させることにより化合物 (V) を製造することができる。

塩基としては、例えばトリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデセン、1, 4-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン、N-メチルモルホリン等の有機塩基、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム、水酸化セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、カリウム tert-ブトキシド、ナトリウム tert-ブトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウム等の無機塩基等があげられ、中でも炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等が好ましい。

反応に不活性な溶媒としては、反応に不活性な溶媒であれば特に限定されないが、例えばペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、テトラリン、ジフェニルエーテル、酢酸エチル、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、四塩化炭素、トリフルオロトルエン、ジクロロベンゼン、クロロベンゼン、ピリジン、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、アセトン、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリドン、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、ジメチルスルホキシド、スルホラン、ジメチルスルホン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、エチレングリコールジメチルエーテル、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、水等があげられ、中でもN, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリドン、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン等が好ましく、これらを単独でまたは混合して用いることができる。

本工程で得られる化合物(V)は、いずれも次工程に使用可能であるが、化合物(V)を結晶として取得する場合には、中でもYがn-ブチルである化合物がより好ましい。

### 工程3：化合物(VII)の製造

工程2で得られる化合物(V)と1~10当量、好ましくは1~2当量の化合物(VI)を反応に不活性な溶媒に溶解し、通常-78℃から50℃の間の温度、好ましくは-10℃から50℃の間の温度で、この溶液に1~5当量、好ましくは2~4当量の塩基を添加し、同温度で5分間~24時間反応させることにより化合物(VII)を得ることができる。

反応に不活性な溶媒としては、反応に不活性なものであれば特に限定されないが、例えばペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水

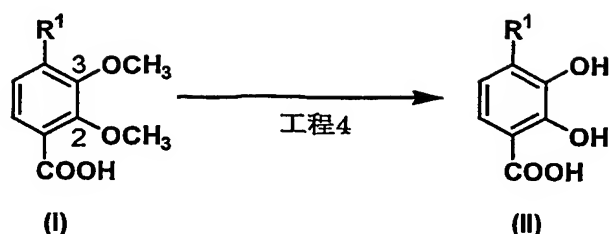


素系溶媒、テトラリン、トリフルオロトルエン、クロロベンゼン、ジフェニルエーテル、ピリジン、アセトニトリル、N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド、1－メチル－2－ピロリドン、1，3－ジメチル－2－イミダゾリジノン、ジメチルスルホキシド、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、エチレングリコールジメチルエーテル等があげられ、中でもジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ヘキサン等が好ましく、これらを単独でまたは混合して用いることができる。

塩基としては、例えばn－ブチルリチウム、sec－ブチルリチウム、tert－ブチルリチウム、リチウムジエチルアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムシクロヘキシルアミド、リチウムビス（トリメチルシリル）アミド、ナトリウムビス（トリメチルシリル）アミド、カリウムビス（トリメチルシリル）アミド、メチルマグネシウムブロミド、エチルマグネシウムブロミド、プロピルマグネシウムブロミド、イソプロピルマグネシウムブロミド、フェニルマグネシウムブロミド、エチルマグネシウムクロリド、プロピルマグネシウムクロリド、イソプロピルマグネシウムクロリド、水素化ナトリウム、水素化カリウム、カリウム tert－ブトキシド等があげられ、中でもリチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス（トリメチルシリル）アミド等が好ましい。

## 製造法 2

化合物(II)は、前述のように市販品として得られるか、または公知の方法〔例えばシンセティック・コミュニケーションズ (Synthetic Communications)、16 巻、645 頁 (1986 年) 等〕もしくはそれらに準じて製造することができるが、以下の方法に従えば、より効率的に製造することができる。



(式中、 $R^1$ は前記と同義である)

#### 工程 4 : 化合物 (II) の製造

化合物 (I) を溶媒中、2～10 当量のヨウ化水素で、通常  $0^{\circ}\text{C}$  から  $100^{\circ}\text{C}$  の間の温度で、5 分間～48 時間処理することにより化合物 (II) を製造することができる。

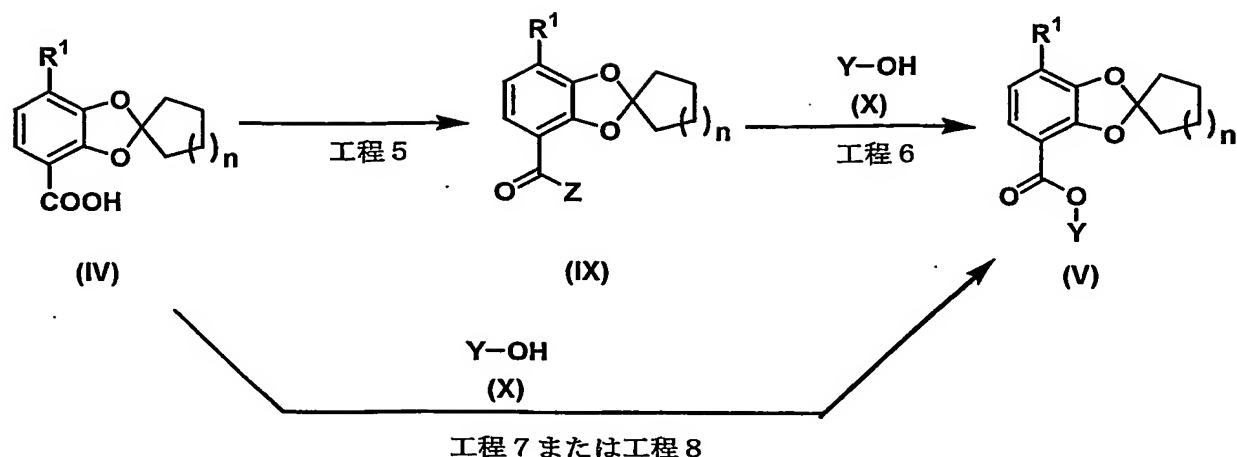
溶媒としては、特に限定されないが、例えば水、蟻酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、トリフルオロ酢酸、クロロ酢酸、ジクロロ酢酸、トリクロロ酢酸、アセトニトリル、プロピオニトリル、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、イソプロピルアルコール、エチレングリコール、グリセリン、エチレングリコールモノメチルエーテル、ジメチルスルホキシド、スルホラン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリドン、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、ジオキサン、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、ペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、テトラリン、トリフルオロトルエン、クロロベンゼン、ジフェニルエーテル等があげられ、中でも水、酢酸等が好ましく、これらを単独でまたは混合して用いることができる。

化合物 (I) は市販品として得ることができる。

本法によれば、化合物 (I) における 2 位および 3 位の 2 つのメトキシ基を高選択的に効率よくヒドロキシル基へと変換可能である。

#### 製造法 3

化合物 (V) はさらに、以下の方法によっても製造することができる。



(式中、 $R^1$ 、 $Y$  および  $n$  はそれぞれ前記と同義であり、 $Z$  はハロゲンを表し、該ハロゲンは前記ハロゲンと同義である)

#### 工程 5：化合物 (IX) の製造

製造法 1 の工程 1 で得られる化合物 (IV) を無溶媒でまたは反応に不活性な溶媒中、1 当量～大過剰量、好ましくは 1 当量～10 当量のハロゲン化剤で、通常  $-10^{\circ}\text{C}$  から  $100^{\circ}\text{C}$  の間の温度で 10 分間～48 時間処理することにより化合物 (IX) を得ることができる。

ハロゲン化剤としては、例えば塩化チオニル、オキシ塩化リン、オキシ臭化リン、2 塩化オキサリル、ホスゲン等が用いられる。

反応に不活性な溶媒としては、反応に不活性なものであれば特に限定されないが、例えばペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリフルオロトルエン、ジクロロベンゼン、クロロベンゼン、テトラリン、ジフェニルエーテル、ピリジン、アセトニトリル、 $N$ ， $N$ －ジメチルホルムアミド、 $N$ ， $N$ －ジメチルアセトアミド、1－メチル－2－ピロリドン、1，3－ジメチル－2－イミダゾリジノン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、エチレングリコールジメチルエーテル、メチルエチルケトン、アセトン、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル等があげられ、これらを単独でまたは混合して用いることが

できる。

また、必要に応じて、触媒量～10 当量、好ましくは 0.1 当量～5 当量のピリジン、トリエチルアミン等の塩基および／または N，N－ジメチルホルムアミド等を添加してもよい。

#### 工程 6：化合物(V)の製造

工程 5 で得られる化合物(IX)を無溶媒でまたは反応に不活性な溶媒中、塩基の存在下または非存在下、1 当量～大過剰量、好ましくは 1 当量～200 当量の化合物(X)と、通常-10℃から 100℃の間の温度で 10 分間～48 時間反応させることにより、化合物(V)を製造することができる。

反応に不活性な溶媒としては、反応に不活性なものであれば特に限定されないが、例えばペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリフルオロトルエン、ジクロロベンゼン、クロロベンゼン、テトラリン、ジフェニルエーテル、ピリジン、アセトニトリル、N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド、1－メチル－2－ピロリドン、1，3－ジメチル－2－イミダゾリジノン、ジメチルスルホキシド、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、エチレングリコールジメチルエーテル、メチルエチルケトン、アセトン、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル等があげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。

塩基としては、例えばピリジン、4－ジメチルアミノピリジン、N，N－ジエチルアニリン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1，8－ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデセン、1，4－ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン、N－メチルモルホリン等の有機塩基、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム、水酸化セシウム、炭酸ナト

リウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、カリウム tert-ブトキシド、ナトリウム tert-ブトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウム等の無機塩基があげられる。

なお、本工程は工程 5 で得られる化合物 (IX) を工程 5 で単離することなく引き続いて実施することもできる。

#### 工程 7 : 化合物 (V) の製造

化合物 (IV) を、1~10 当量のハロゲン化剤の存在下、1 当量~大過剰量、好ましくは 1 当量~200 当量の化合物 (X) と、無溶媒でまたは反応に不活性な溶媒中、通常 -10℃ から 100℃ の間の温度で 10 分間~48 時間反応させることにより化合物 (V) を製造することができる。

ハロゲン化剤としては、例えば塩化チオニル、オキシ塩化リン、オキシ臭化リン、2 塩化オキサリル、ホスゲン等が用いられる。

反応に不活性な溶媒としては、反応に不活性なものであれば特に限定されないが、例えばペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリフルオロトルエン、ジクロロベンゼン、クロロベンゼン、テトラリン、ジフェニルエーテル、ピリジン、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリドン、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、エチレングリコールジメチルエーテル、メチルエチルケトン、アセトン、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル等があげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。

#### 工程 8 : 化合物 (V) の製造

化合物(IV)を、無溶媒でまたは反応に不活性な溶媒中、触媒量～10当量、好ましくは0.1当量～5当量の縮合剤の存在下、1当量～大過剰量、好ましくは1当量～10当量の化合物(X)と、通常-10℃から100℃の間の温度で10分間～48時間反応させることにより化合物(V)を製造することができる。

なお、必要に応じて、例えば1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等の添加剤を加えるとよい。

反応に不活性な溶媒としては、反応に不活性なものであれば特に限定されないが、例えばペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリフルオロトルエン、ジクロロベンゼン、クロロベンゼン、テトラリン、ジフェニルエーテル、ピリジン、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリドン、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、エチレングリコールジメチルエーテル、メチルエチルケトン、アセトン、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル等があげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。

縮合剤としては、ペプチド合成に用いられる縮合剤等があげられ、例えばN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド等があげられる。

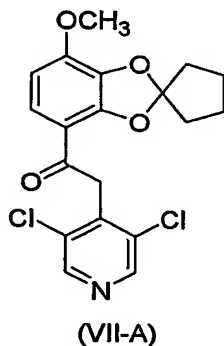
上記製造法における中間体および目的化合物は、有機合成化学で常用される精製法、例えば濾過、抽出、洗浄、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等に付して単離精製することができる。また、中間体においては、特に精製することなく次の反応に供することも可能である。

以下、実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明は

これらの実施例に何ら限定されるものではない。

### 発明を実施するための最良の形態

実施例 1 : 2 - (3, 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) - 1 - [ (7 - メトキシ - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 2 - スピロシクロペンタン) - 4 - イル ] エタン - 1 - オン (化合物 (VII-A))



工程 1 : 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - メトキシ安息香酸

2, 3, 4 - トリメトキシ安息香酸 (300.0 g, 1.41 mol) を酢酸 (1.8 L) に溶解させ、室温で攪拌しながら、55% ヨウ化水素水溶液 (750 mL) を加え、80℃まで加熱した。反応混合物を 80℃で 10 時間攪拌した。2, 3, 4 - トリメトキシ安息香酸の消失を高速液体クロマトグラフィー (HPLC) で確認した後、反応混合物を室温まで冷却し、5 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (600 mL) を滴下することにより、混合物の pH 値を 1.5 とした。さらに、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した後、析出した固体を濾取し、この固体を水 (1.8 L) で洗浄した。得られた固体を減圧下 50℃で 5 時間乾燥させることにより、2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - メトキシ安息香酸 (191 g、収率 73%) を白色固体として得た。

融点 : 234℃

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 8.54 (brs, 1H), 7.29 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H), 6.58 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H), 3.81 (s, 3H)

EI-MS : 184 ( $M^+$ )

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 1651, 1508, 1439, 1394, 1281, 1088, 899, 772

工程 2 : (7 - メトキシ - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 2 - スピロシクロペンタン) - 4 - カルボン酸

工程 1 で得られた 2, 3-ジヒドロキシー-4-メトキシ安息香酸 (138 g, 450 mmol)、1-メトキシシクロペンテン (926 g, 9.4 mol)、およびシクロペンタノン (828 mL) の混合物を 120℃ で 6 時間攪拌した。2, 3-ジヒドロキシー-4-メトキシ安息香酸が消失したことを HPLC で確認した後、反応混合物を 45℃ まで冷却し、10~50 mmHg の減圧下、40~50℃ で溶媒を留去した。得られた残渣にトルエン (1.6 L) を添加し、攪拌しながら一旦 80℃ まで加熱した。さらにこの混合物を攪拌しながら 3℃ まで 2 時間かけて冷却し、析出した固体を濾取した。得られた固体をトルエン (414 mL) で洗浄した後、減圧下 50℃ で 6 時間乾燥させることにより、(7-メトキシ-1, 3-ベンゾジオキサール-2-スピロシクロペンタン)-4-カルボン酸 (166 g、収率 89%) を白色固体として得た。

融点 : 215℃

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CHCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 7.47 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.26-2.16 (m, 4H), 1.92-1.86 (m, 4H)

EI-MS : 250 (M<sup>+</sup>)

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1678, 1639, 1452, 1286, 1215, 1111, 766

工程 3 : (7-メトキシ-1, 3-ベンゾジオキサール-2-スピロシクロペンタン)-4-カルボン酸 n-ブチルエステル

工程 2 で得られた (7-メトキシ-1, 3-ベンゾジオキサール-2-スピロシクロペンタン)-4-カルボン酸 (50 g, 200 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (500 mL) に溶解した。得られた溶液に炭酸カリウム (27.6 g, 200 mmol)、次いでヨウ化 n-ブチル (25 mL, 220 mmol) を加え、50℃ で 4 時間攪拌した。(7-メトキシ-1, 3-ベンゾジオキサール-2-スピロシクロペンタン)-4-カルボン酸の消失を HPLC で確認した後、反応混合物を室温まで冷却し、水 (500 mL) を滴下し、次いで氷冷下 1 時間攪拌した後、析出した固体を濾取した。得られた固体を、水 500 mL で洗浄し、減圧下 25℃ で 6 時間乾燥させること



により、(7-メトキシ-1, 3-ベンゾジオキソール-2-スピロシクロペンタン)-4-カルボン酸 n-ブチルエステル (59 g、収率 96%) を白色固体として得た。

融点 : 51°C

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 7.39 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 6.51 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 4.29 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.25-2.10 (m, 4H), 1.92-1.81 (m, 4H), 1.79-1.66 (m, 2H), 1.50-1.41 (m, 2H), 0.97 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H)

EI-MS : 306 ( $\text{M}^+$ )

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 2955, 1701, 1639, 1450, 1285, 1215, 1107

工程 4 : 2-(3, 5-ジクロロピリジン-4-イル)-1-[(7-メトキシ-1, 3-ベンゾジオキソール-2-スピロシクロペンタン)-4-イル]エタン-1-オン (化合物(VII-A))

工程 3 で得られた (7-メトキシ-1, 3-ベンゾジオキソール-2-シクロペンタノン)-4-カルボン酸 n-ブチルエステル (119 g, 388 mmol) と 3, 5-ジクロロ-4-ピコリン (100 g, 504 mmol) をテトラヒドロフラン (1.5 L) に溶解した。この溶液を 0°C で攪拌しながら 1.0 mol/L リチウムビス(トリメチルシリル)アミド/テトラヒドロフラン溶液 (1165 mL) を滴下した。この混合物を 0°C でさらに 1 時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液 (2.9 L)、次いで水 (480 mL) を添加し、分液した。有機層を飽和食塩水 (1.4 L) で洗浄した後、溶媒を減圧下で留去した。固体が析出し始めたところで、留去を止め、アセトン (2.6 L) を加え、50°C で析出した固体を溶解させた。混合物を攪拌しながら室温まで冷却し、水 (1.3 L) をゆっくり滴下した。さらに室温で 30 分間攪拌した後、析出した固体を濾取し、アセトンと水の混合溶媒 (アセトン : 水 = 1 : 1, 360 mL) で洗浄した。得られた固体を減圧下 50°C で 6 時間乾燥させることにより標記化合物 (132 g、収率 86%、2, 3, 4-トリメトキシ安息香酸からの通算収率 54%) を白色固体として得た。

融点 : 149°C

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 8.50 (s, 2H), 7.47 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 6.61 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.72–2.22 (m, 4H), 1.93–1.88 (m, 4H)

EI-MS : 393 ( $\text{M}^+$ )

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 2968, 1684, 1636, 1504, 1441, 1393, 1335, 1286, 1180, 1101, 959, 787

#### 産業上の利用可能性

本発明により、PDE IV 阻害作用を有し、例えば気管支喘息、アレルギー性鼻炎、腎炎等の炎症アレルギー性疾患、リウマチ、多発性硬化症、クローン病、乾癬、全身性エリテマトーデス等の自己免疫疾患、うつ病、健忘症、痴呆症等の中枢神経系の疾患、心不全、ショック、脳虚血障害等に起因する虚血再かん流にともなう臓器疾患、インスリン抵抗性の糖尿病、創傷、エイズ等の治療薬として有用な 1, 3-ベンゾジオキソール-2-スピロシクロアルカン誘導体および／またはその中間体を、高収率で簡便かつ大量に製造する方法が提供される。

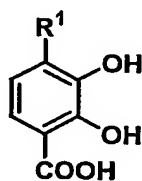
## 請 求 の 範 囲

## 1. 式(I)



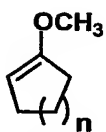
(I)

(式中、 $R^1$  はヒドロキシまたは置換もしくは非置換の低級アルコキシを表す) で表される化合物をヨウ化水素で処理することにより式(II)



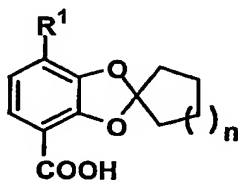
(II)

(式中、 $R^1$  は前記と同義である) で表される化合物を得て、上記式(II)で表される化合物を、式(III)



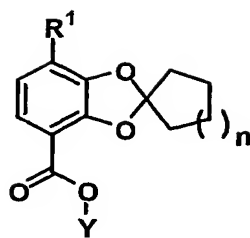
(III)

(式中、 $n$  は 1 ~ 6 の整数を表す) で表される化合物と反応させて式(IV)



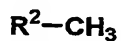
(IV)

(式中、 $R^1$  および  $n$  はそれぞれ前記と同義である) で表される化合物を得て、上記式(IV)で表される化合物を、式(V)



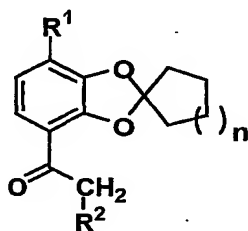
(V)

(式中、 $R^1$  および  $n$  はそれぞれ前記と同義であり、 $Y$  は低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表す) で表される化合物へと変換し、上記式 (V) で表される化合物と式 (VI)



(VI)

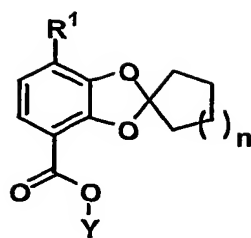
(式中、 $R^2$  は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表す) で表される化合物を含有する混合物に、塩基を添加し、上記式 (V) で表される化合物と上記式 (VI) で表される化合物を反応させることを特徴とする式 (VII)



(VII)

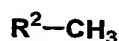
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $n$  はそれぞれ前記と同義である) で表される 1, 3-ベンゾジオキソール-2-スピロシクロアルカン誘導体の製造法。

## 2. 式 (V)



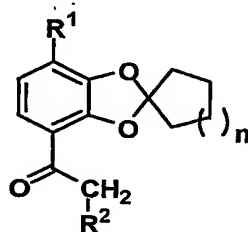
(V)

(式中、 $R^1$ 、 $n$  および  $Y$  はそれぞれ前記と同義である) で表される化合物と式 (VI)



(VI)

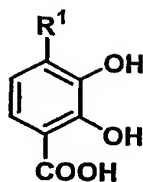
(式中、 $R^2$  は前記と同義である) で表される化合物を含有する混合物に、塩基を添加し、上記式 (V) で表される化合物と上記式 (VI) で表される化合物を反応させることを特徴とする式 (VII)



(VII)

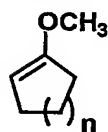
- (式中、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $n$  はそれぞれ前記と同義である) で表される 1, 3-ベンゾジオキソルー 2-スピロシクロアルカン誘導体の製造法。
3. 塩基がリチウムビス(トリメチルシリル)アミドである請求の範囲 1 または 2 記載の 1, 3-ベンゾジオキソルー 2-スピロシクロアルカン誘導体の製造法。
  4. 式 (V) で表される化合物と式 (VI) で表される化合物を反応させるときの反応温度が  $-10^{\circ}\text{C}$  から  $50^{\circ}\text{C}$  の間の温度である請求の範囲 3 記載の 1, 3-ベンゾジオキソルー 2-スピロシクロアルカン誘導体の製造法。
  5.  $Y$  が  $n$ -ブチルである請求の範囲 1 ~ 4 のいずれかに記載の 1, 3-ベンゾジオキソルー 2-スピロシクロアルカン誘導体の製造法。

## 6. 式(II)



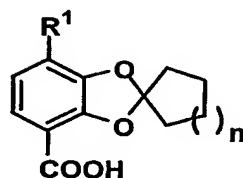
(II)

(式中、 $R^1$  は前記と同義である) で表される化合物を、式(III)



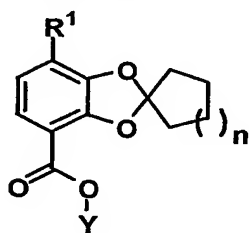
(III)

(式中、 $n$  は 1 ~ 6 の整数を表す) で表される化合物と反応させて式(IV)



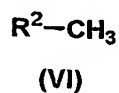
(IV)

(式中、 $R^1$  および  $n$  はそれぞれ前記と同義である) で表される化合物を得て、上記式(IV)で表される化合物を、式(V)



(V)

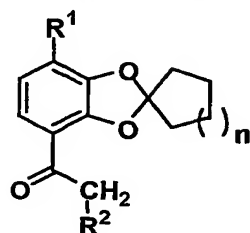
(式中、 $R^1$ 、 $n$  および  $Y$  はそれぞれ前記と同義である) で表される化合物へと変換し、上記式(V)で表される化合物と式(VI)



(VI)

(式中、 $R^2$  は前記と同義である) で表される化合物を含有する混合物

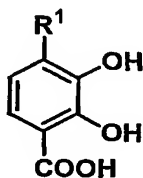
に、塩基を添加し、上記式(V)で表される化合物と上記式(VI)で表される化合物を反応させることを特徴とする式(VII)



(VII)

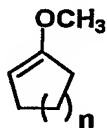
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ および  $n$  はそれぞれ前記と同義である) で表される 1, 3-ベンゾジオキサール-2-スピロクロアルカン誘導体の製造法。

#### 7. 式(II)



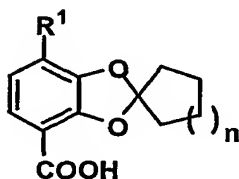
(II)

(式中、 $R^1$  は前記と同義である) で表される化合物を、式(III)



(III)

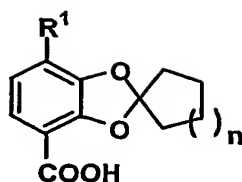
(式中、 $n$  は前記と同義である) で表される化合物と反応させることを特徴とする式(IV)



(IV)

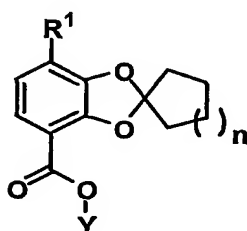
(式中、 $R^1$  および  $n$  はそれぞれ前記と同義である) で表される化合物の製造法。

## 8. 式(IV)



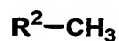
(IV)

(式中、 $R^1$  および  $n$  はそれぞれ前記と同義である) で表される化合物を、  
式(V)



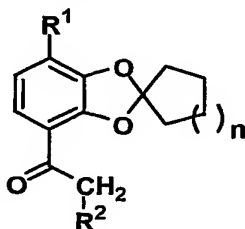
(V)

(式中、 $R^1$ 、 $n$  および  $Y$  はそれぞれ前記と同義である) で表される化合物へと変換し、上記式(V)で表される化合物と式(VI)



(VI)

(式中、 $R^2$  は前記と同義である) で表される化合物を含有する混合物に、塩基を添加し、上記式(V)で表される化合物と上記式(VI)で表される化合物を反応させることを特徴とする式(VII)

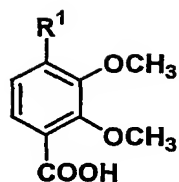


(VII)

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $n$  はそれぞれ前記と同義である) で表される  
1, 3-ベンゾジオキソール-2-スピロクロアルカン誘導体の製造法。

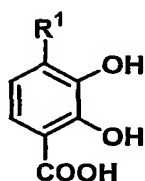
## 9. 式(I)





(II)

(式中、 $R^1$  は前記と同義である)で表される化合物をヨウ化水素で処理することを特徴とする式(II)



(III)

(式中、 $R^1$  は前記と同義である)で表される化合物の製造法。

10.  $R^2$  が置換もしくは非置換の芳香族複素環基である請求の範囲 1～6 および 8 のいずれかに記載の製造法。
11.  $R^1$  がメトキシである請求の範囲 1～10 のいずれかに記載の製造法。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/08478

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D317/72, A61K31/357, A61P1/04, 3/10, 9/02, 9/04, 9/10,  
11/02, 11/06, 13/12, 17/02, 17/06, 25/24, 25/28, 29/00,  
31/18, 37/02, 37/08, 43/00, C07C51/377, 65/21, 65/03

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D317/72, A61K31/357, A61P1/04, 3/10, 9/02, 9/04, 9/10,  
11/02, 11/06, 13/12, 17/02, 17/06, 25/24, 25/28, 29/00,  
31/18, 37/02, 37/08, 43/00, C07C51/377, 65/21, 65/03

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	EP 0771794 A1 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.), 07 May, 1997 (07.05.97), All references; particularly, page 10; page 39, compounds 140, 141; pages 63 to 64, example 45; page 109; page 139, reference example 50 & WO 96/36624 A1	2-5 1, 6-8

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not  
considered to be of particular relevance  
"E" earlier document but published on or after the international filing  
date  
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is  
cited to establish the publication date of another citation or other  
special reason (as specified)  
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other  
means  
"P" document published prior to the international filing date but later  
than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or  
priority date and not in conflict with the application but cited to  
understand the principle or theory underlying the invention  
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be  
considered novel or cannot be considered to involve an inventive  
step when the document is taken alone  
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be  
considered to involve an inventive step when the document is  
combined with one or more other such documents, such  
combination being obvious to a person skilled in the art  
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
01 October, 2003 (01.10.03)

Date of mailing of the international search report  
21 October, 2003 (21.10.03)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

BEST AVAILABLE COPY

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/JP03/08478

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The claim describes the following two inventions:

- (1) a group of inventions of claims 1-8 relating to a process for producing a compound of the general formula (VII) from a compound of the general formula (V), and
- (2) a group of inventions of claims 9-11 relating to a process for producing a compound of the general formula (II) from a compound of the general formula (I).

Group (1) of inventions and Group (2) of inventions have not a technical feature in common, and are therefore not considered as relating to a group of inventions  
(continued to extra sheet)

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: 1-8

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

**BEST AVAILABLE COPY**

Continuation of Box No.II of continuation of first sheet(1)

so linked as to form a single general inventive concept.

**BEST AVAILABLE COPY**

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D317/72, A61K31/357, A61P1/04, 3/10, 9/02, 9/04, 9/10, 11/02, 11/06, 13/12, 17/02, 17/06, 25/24, 25/28, 29/00, 31/18, 37/02, 37/08, 43/00, C07C51/377, 65/21, 65/03

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D317/72, A61K31/357, A61P1/04, 3/10, 9/02, 9/04, 9/10, 11/02, 11/06, 13/12, 17/02, 17/06, 25/24, 25/28, 29/00, 31/18, 37/02, 37/08, 43/00, C07C51/377, 65/21, 65/03

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	EP 0771794 A1 (KYOWA HAKKO KOGYO CO. LTD.) 1997. 05. 07 全文献、特に、第10頁、第39頁のCompound 140、141、第63 - 64頁のExample 45、第109頁、第139頁のReference Exam ple 50などを参照。 &WO 96/36624 A1	2-5 1, 6-8

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

01. 10. 03

国際調査報告の発送日

21.10.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)  
郵便番号100-8915  
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

齋藤 恵



4 P

9164

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

## 第 I 欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第 1 ページの 2 の続き)

法第 8 条第 3 項 (P C T 1 7 条 (2) (a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であって P C T 規則 6. 4 (a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

## 第 II 欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第 1 ページの 3 の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

請求の範囲には、次の 2 つの発明が記載されている。

(1) 請求の範囲 1 - 8 に記載された式 (V) の化合物から (V I I) で表される化合物を製造する方法の発明

(2) 請求の範囲 9 - 1 1 に記載された式 (I) で表される化合物から式 (I I) で表される化合物を製造する方法の発明

上記 (1) の発明と (2) の発明とは、共通の技術的特徴を有さず、単一の一般的発明概念を形成するように連関する一群の発明であるとはいえない。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

請求の範囲 1 - 8

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。